

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

N° 31

SUR LA

TOXICITÉ URINAIRE

DANS LE PALUDISME

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 25 janvier 1899

PAR

Eugène LÉVI-VALENSIN

Né à Constantine, le 8 février 1874

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE MONTPELLIER (CONCOURS 1895)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine



MONTPELLIER

IMPRIMERIE GUSTAVE FIRMIN ET MONTANE

Ancien Hôtel de la Faculté des Sciences

M DCCC XCIX

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. VIALLETON DOYEN
HAMELIN (✱) ASSESSEUR

Professeurs

Hygiène.	MM. BERTIN-SANS.
Clinique médicale	GRASSET (✱).
Clinique chirurgicale.	TEDENAT.
Clinique obstétric. et gynécol.	GRYNFELTT.
Thérapeutique et matière médicale.	HAMELIN (✱).
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerv.	MAIRET (✱).
Physique médicale.	IMBERT
Botanique et hist. nat. méd.	GRANEL.
Clinique chirurgicale.	FORGUE.
Clinique ophtalmologique.	TRUC.
Chimie médicale et Pharmacie	VILLE.
Physiologie.	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne.	DUCAMP.
Anatomie.	GILIS.
Opérations et appareils	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique	N...
Id.	Bosc (Ch. du c.)

Doyen honoraire : M. MAIRET (✱).

Professeurs honoraires: MM. JAUMES, DUBRUEIL (✱), PAULET (O. ✱).

Chargés de Cours complémentaires

Accouchements.	MM. VALLOIS, agrégé.
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	BROUSSE, agrégé.
Clinique annexe des mal. des vieillards. .	VIREs, agrégé.
Pathologie externe	DE ROUVILLE, agr.
Pathologie générale	RAYMOND, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. BROUSSE	MM. DE ROUVILLE	MM. GALAVIELLE
RAUZIER	PUECH	RAYMOND
LAPEYRE	VALLOIS	VIREs
MOITESSIER	MOURET	IMBERT
BOSC	DELEZENNE	BERTIN-SANS

MM. H. GOT, *secrétaire.*

F.-J. BLAISE, *secrétaire honoraire.*

Examineurs de la Thèse

MM. GRASSET ✱, <i>président.</i>	MM. BROUSSE, <i>agrégé.</i>
BOSC, <i>professeur.</i>	RAUZIER, <i>agrégé.</i>

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni im-

A la Mémoire de mon Frère et ma Sœur, défunts

A TOUS LES MIENS

A mes Amis

et en particulier à mon excellent ami

M. Louis BONBERNAT

Très affectueux souvenir.

A TOUS MES MAITRES

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. J. Grasset

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
CORRESPONDANT NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MM. LES PROFESSEURS AGRÉGÉS

Bosc, Brousse et Rauzier

A M. H. Truc

PROFESSEUR DE CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE

Hommage reconnaissant.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES
SUR
LA TOXICITÉ URINAIRE
DANS LE PALUDISME

INTRODUCTION

Depuis l'admirable découverte de Laveran, l'agent pathogène du paludisme a été étudié par un grand nombre d'observateurs. De tous les coins du globe on a confirmé l'existence, dans le sang des impaludés, de l'hématozoaire trouvé et décrit en 1880, à Constantine, par Laveran. Des expérimentateurs ont même réussi à produire des accès palustres caractéristiques chez des sujets à qui on avait injecté du sang de malarieux renfermant l'hématozoaire en question. Mais, si on ne doute plus, depuis longtemps, qu'il soit le *primum movens* des accidents paludéens, il faut avouer que la biologie de ce micro-organisme est encore très obscure. On n'a pu, jusqu'à présent, sauf chez quelques oiseaux et quelques moustiques, le retrouver en dehors de l'homme, surtout dans les terrains marécageux, où l'on s'attendait à l'y voir; et tous les moyens de culture, en usage ou non en bactériologie, ont échoué. Il serait pourtant intéressant, au point de vue pathogénique et peut-

être ensuite thérapeutique, de savoir si ce sporozoaire se comporte plus ou moins comme les schizophytes des maladies microbiennes, et, en particulier, si, comme semblent l'affirmer les conclusions de Roque et Lemoine, tirées de leurs recherches sur la toxicité des urines paludéennes, il sécrète des toxines.

On a, en effet, sur cette notion, édifié quelques hypothèses, timides il est vrai, pour expliquer certains accidents du paludisme, notamment : la fièvre, l'intermittence et la perniciosité des accès, phénomènes dont la clef ne peut être donnée par la seule présence des hématozoaires dans le sang.

On admet, depuis que Bouchard l'a démontré dans ses admirables leçons sur la thérapeutique infectieuse, que les microbes peuvent nuire à l'organisme de trois façons : 1° en agissant mécaniquement ; 2° par la concurrence qu'ils font aux éléments normaux ; 3° en produisant des toxines.

De ces trois modes d'action, le dernier est le plus important en ce qui concerne les schizophytes. « Les hématozoaires, se demande Laveran, ne produiraient-ils pas la fièvre palustre en sécrétant une substance pyrétogène ? »

Quant à l'intermittence, peut-être, ajoute l'auteur dont la compétence en matière de paludisme fait autorité, peut-être la théorie proposée pour la fièvre récurrente par Roux et Chamberland (1) peut-elle s'appliquer au paludisme. Pendant l'accès, le parasite se multipliant abondamment dans le sang sécrète des toxines, qui, en s'accumulant, finissent par entraver son développement. A ce moment, les parasites deviendront la proie des phagocytes. Une fois les substances toxiques éliminées, les parasites pulluleront de nouveau dans le sang, d'où le retour de l'accès.

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1887.

Nous verrons, dans le cours de notre travail, comment MM. Roque et Lemoine, toujours à l'aide de cette idée, expliquent la perniciosité de certains accès palustres.

Et au point de vue thérapeutique, quels horizons nouveaux n'ouvrirait-elle pas ?... Nous sommes en droit de nous le demander surtout depuis qu'il est question d'une sérothérapie antimalarique, méthode de traitement que, tout récemment encore, Celli et Santori, de la « Société pour l'étude de la Malaria » de Rome, ont cherché à instituer (1); tout cela est fort séduisant, mais auparavant il s'agit de démontrer d'une façon indiscutable, que le sporozoaire du paludisme sécrète réellement, comme un vulgaire schizophyte, de vraies toxines.

Cette démonstration est-elle possible ?

Nous savons que les méthodes bactériologiques sont, jusqu'ici, inapplicables à l'hématozoaire de Laveran. Pour tourner la difficulté, il reste deux moyens :

1^o L'étude de la toxicité du sérum sanguin ;

2^o L'étude de la toxicité urinaire.

Tirer du sang à des paludéens, c'est-à-dire à des malades déjà fort anémiés par l'infection malarienne, est tout au moins hasardeux.

Prendre leurs urines et en étudier les variations de toxicité avant, pendant et après les accès, est, au contraire, un moyen simple, rationnel, commode. Simple, surtout depuis les intéressants travaux de Bouchard et de ses élèves sur la toxicité de l'urine normale ; rationnel, puisque le même auteur a établi les oscillations de la toxicité urinaire sous l'influence de divers facteurs pathologiques et le rôle considérable du rein comme émonctoire vis-à-vis des toxines ; commode enfin, dans une maladie à paroxysmes telle que la malaria, car, suivant une

(1) *Semaine médicale*, 14 décembre 1898, page 504.

pittoresque comparaison de Charrin (1), il en est des urines comme des cendres : « On peut, par leur examen, juger de l'intensité du foyer et mesurer les principes qui l'ont alimenté ».

La solution du problème tel que nous l'avons posé a été le but de notre travail, et, pour les raisons précédemment indiquées, nous voulions, sinon y arriver, du moins en approcher par l'étude de la toxicité des urines chez les paludéens.

Certains auteurs, dont nous relatons les travaux, nous avaient, d'ailleurs, précédé dans cette voie. Mais, outre que leurs recherches nous ont paru parfois contradictoires, nous les avons trouvées trop peu nombreuses pour légitimer leurs conclusions. C'est pourquoi, profitant des dernières grandes vacances, c'est-à-dire d'une période de l'année où, ordinairement, les paludéens abondent dans nos cliniques, nous avons entrepris une série de recherches personnelles, que nous voulions nombreuses et concluantes. Malheureusement, et contre notre attente, les malariens ont été, cette année-ci, beaucoup moins nombreux que d'habitude. En outre, parmi les malades entrés à l'hôpital, nous étions obligés d'en éliminer un grand nombre, car nous recherchions autant que possible des cas types et des sujets qui n'avaient pas encore pris de quinine. Aussi, et nous le regrettons vivement, notre étude est-elle basée sur un nombre d'observations et d'expériences plus restreint que nous le pensions. Cependant ce nombre est encore presque toujours supérieur à celui des autres expérimentateurs.

Dans une première partie de notre travail, après un court aperçu du degré et des caractères de la toxicité urinaire normale, nous donnons le détail et les résultats de nos recherches expérimentales avec les observations des sujets qui nous ont fourni les urines étudiées.

(1) Charrin, *Poisons de l'organisme, poisons de l'urine*.

Dans une seconde partie, nous exposons les travaux des auteurs sur le même sujet, et nous les comparons avec les nôtres.

Enfin, nous terminons par un résumé d'ensemble, où nous exposons les réflexions suggérées par notre étude.

C'est dans le laboratoire d'anatomie pathologique, sous la direction scientifique de M. le professeur-agrégé Bosc, que, durant trois mois, nous avons poursuivi nos recherches. Notre honoré Maître s'est montré, à notre égard, d'une bienveillance et d'un dévouement qui n'ont pas peu contribué à l'achèvement de notre tâche. Il n'a cessé par ses conseils de soutenir et de diriger nos efforts, soit dans nos expériences, soit dans la rédaction de notre travail, pour la réalisation duquel il avait généreusement mis à notre disposition les ressources de son laboratoire. L'intérêt constant qu'il nous a témoigné a été, pour nous, un précieux encouragement. Aussi, est-ce un devoir bien agréable d'exprimer publiquement à un maître qui nous a traité plus en ami qu'en élève, nos plus vifs remerciements. Nous l'assurons de notre sincère reconnaissance et de notre respectueuse affection.

M. le professeur Grasset, en acceptant la présidence de notre thèse inaugurale, nous a fait un très grand honneur. Nous lui offrons l'hommage de notre profonde gratitude, aussi bien pour cette flatteuse attention que pour les notions cliniques que nous avons puisées à son haut et fécond enseignement.

M. Vedel, ex-chef de clinique médicale, chef des travaux d'anatomie pathologique, a bien voulu s'intéresser à notre travail et nous donner quelques conseils ; M. J. Targhetta, étudiant en médecine, nous a procuré des textes italiens que nous voulions consulter et aidé dans leur traduction ; nous les en remercions vivement.

DE LA TOXICITÉ URINAIRE NORMALE

C'est surtout à M. Bouchard qu'on doit les travaux les plus complets sur la toxicité urinaire normale, dont il établit, à la suite de nombreuses injections d'urine dans le système circulatoire du lapin, le degré et les caractères. Le résultat de ces travaux a été consigné dans diverses notes à la Société de biologie (1884) et à l'Académie des sciences (1885-86). Il appelle, d'une part, *urotoxie*, ou unité toxique, la dose d'urine nécessaire pour tuer un kilo de matière vivante. D'après ses recherches 40 cc. d'urine représentent généralement une urotoxie. Il appelle, d'autre part, *coefficient urotoxique* la quantité d'urotoxies que l'homme fabrique par unité de poids dans l'unité de temps. On détermine ce coefficient en divisant par le poids de l'individu la quantité d'urotoxies produite en vingt-quatre heures.

Ainsi, un homme adulte, du poids moyen de 65 kil., émet, en un jour, 1,200 cc. environ d'une urine dont 40 cc. tuent un kilo de lapin ; en 24 heures, il émet, par conséquent, $\frac{1200}{40}$ soit 30 urotoxies. S'il pèse 65 kil., le coefficient urotoxique égalera $\frac{30}{65}$ soit 0,461.

A la suite de nombreuses expériences, M. Bouchard a été amené à considérer les chiffres 40 et 0,461 comme les chiffres représentant normalement : le premier, l'urotoxie ; le second, le coefficient urotoxique.

MM. Mairet et Bosc, reprenant la question, ont trouvé des chiffres qui diffèrent légèrement des précédents. Pour eux, la dose d'urine normale nécessaire pour intoxiquer un kilo de lapin, oscille entre 45 et 90 cc., soit une moyenne de 67 cc. Ils n'ont pas indiqué le coefficient urotoxique qui leur paraît normal, mais il est facile de le déterminer, en se basant sur le calcul de M. Bouchard, précédemment indiqué. Ainsi cherché, on trouve, avec 67 cc., comme unité toxique, le coefficient 0,275.

Les divergences de ces auteurs d'avec les résultats de M. Bouchard, tiennent essentiellement à la lenteur plus grande avec laquelle ils ont poussé l'injection. La vitesse est, en effet, dans ces expériences un facteur de la plus haute importance, et la même quantité doit, pour que l'on puisse tirer des conclusions valables, être introduite à peu près dans le même temps. En outre, une vitesse plus grande détermine la mort de l'animal en expérience à des doses inférieures.

Quant aux caractères de toxicité de l'urine normale, MM. Mairet et Bosc, comme M. Bouchard, ont constaté, à peu près, les mêmes phénomènes. Ces phénomènes sont, dans l'ordre même où MM. Mairet et Bosc les ont énumérés dans une note à la Société de biologie (1890) :

1° Le myosis ;

2° Des mictions claires et abondantes ;

3° La soif et quelquefois la diarrhée ;

4° Le ralentissement de la respiration avec gêne notable, même à faible dose. Inspiration très difficile ; expiration brusque et saccadée. A dose toxique, il y a des pauses, puis arrêt suivi de mort. Le ralentissement peut être, à dose faible, précédé d'accélération ;

5° L'accélération de la circulation avec plus grande énergie des battements cardiaques et plus ou moins prolongée, suivant les doses ;

6° Dans l'hypothermie jusqu'à 3 et 4 degrés ;

7° Des troubles du système nerveux, consistant suivant les doses en simple affaïssement avec somnolence et conservation des réflexes ; en résolution, en coma et en attaques épileptiformes, précédées ou non de mouvements convulsifs.

A l'autopsie on constate, si les lapins ont succombé immédiatement : une réplétion du système veineux, une congestion des différents organes avec hémorragies au niveau des poumons.

La toxicité urinaire normale varie quelque peu, suivant divers facteurs physiologiques tels que l'âge, le sexe, l'alimentation, l'exercice musculaire et surtout la veille et le sommeil. Les urines vespérales sont bien plus toxiques que celles du sommeil, mais tandis que ces dernières sont franchement convulsivantes, les premières produisent la narcose.

DE LA TOXICITÉ URINAIRE

DANS CINQ CAS DE PALUDISME (XV EXPÉRIENCES)

Les notions que nous avons brièvement rappelées dans le chapitre précédent, sur la toxicité urinaire normale, vont nous permettre de mieux apprécier les résultats fournis par les recherches expérimentales que nous avons entreprises sur la toxicité des urines dans le paludisme. Ce sont surtout les données établies par nos maîtres, MM. Mairet et Bosc, qui nous ont servi de terme de comparaison pour juger des effets de ces urines, tant au point de vue du degré de la toxicité que des qualités toxiques. Nos recherches sont basées sur cinq observations et une quinzaine d'expériences. Avant d'en donner le détail, nous exposerons en peu de mots la technique opératoire que nous avons suivie, et la méthode qui a présidé à notre travail.

Technique opératoire

Nous avons suivi avec la plus scrupuleuse rigueur le procédé expérimental que MM. Mairet et Bosc ont eux-mêmes employé dans leurs diverses recherches sur la toxicité d'urines normales ou pathologiques. C'était d'ailleurs pour nous une bonne fortune d'être dirigé dans nos expériences par M. le professeur-agrégé Bosc lui-même.

L'urine, préalablement filtrée, était injectée, fraîche, à la

température ambiante, c'est-à-dire de 20 à 25 degrés (nous opérons en été) dans la veine auriculaire postérieure d'un lapin avec une, vitesse que nous nous efforcions de maintenir constante et qui a été en moyenne de 4 cc. par minute. Nous nous servions, à cet effet, d'un appareil gradué, fermé par un bouchon percé de deux trous : par l'un d'eux arrivait de l'air comprimé par une poire de thermocautère ; par l'autre passait un tube plongeant jusqu'à la partie inférieure du liquide à injecter, et dont le bout extérieur se continuait avec un tube en caoutchouc terminé par une aiguille. Ce tube, préalablement purgé d'air, et le liquide jaillissant de l'aiguille, celle-ci était enfoncée dans la veine marginale de l'oreille du lapin et maintenue en place par une pince de Claude Bernard. Nous réglions nous-même le débit en actionnant la poire de caoutchouc, prenant bien soin d'aller ni trop vite, ni trop lentement, et nous notions les effets toxiques qui se manifestaient sous nos yeux.

Nous devons faire remarquer que l'urine employée n'était ni neutralisée, ni portée à la température du corps du lapin. Les auteurs ont, en effet, remarqué que ces précautions n'avaient qu'une médiocre importance, le facteur vitesse étant seul réellement influent.

Plan de recherches

Dans une maladie procédant par accès successifs, telle que la fièvre intermittente, il était intéressant de rechercher les variations du pouvoir toxique des urines, d'une part pendant la période d'apyrexie qui précède et suit immédiatement le paroxysme fébrile, d'autre part pendant ce paroxysme lui-même, pour voir s'il y a production anormale concomitante de principes toxiques.

C'est pourquoi, choisissant des cas où les accès étaient

francs et où il n'avait pas encore été administré de quinine, nous nous proposons de recueillir et d'expérimenter séparément :

Les urines A émises dans le cours d'une période de temps qui précédait immédiatement l'heure présumée d'un accès ;

— B — durant toute la durée de l'accès lui-même, depuis le frisson initial jusqu'à la fin du stade de sueurs.

— C — pendant les 12 heures suivantes, la défervescence achevée.

Désirant étudier incidemment l'influence de la quinine sur la toxicité urinaire des paludéens, nous voulions, si possible, étudier dans le même ordre les urines A' B' C' correspondant aux temps indiqués et ce, dans une période où les malades absorbaient de la quinine.

Enfin, pour comparer la toxicité urinaire au cours de l'infection malarienne, avec celle de la convalescence, nous recommandions aux sujets, complètement guéris, à la veille de leur sortie de l'hôpital, de nous laisser leurs urines des 24 heures.

Tel était, pour ainsi dire, notre programme ; malheureusement des difficultés, purement matérielles, nous ont empêché d'en remplir strictement tous les points. Aussi, ce travail, que nous voulions complet et décisif, n'est-il qu'un simple essai expérimental ; nous espérons cependant qu'il rendra quelque service dans l'étude de la question qui nous a préoccupé.

Etude analytique. — Expériences

Nous groupons autour de chacun de nos cas les expériences auxquelles il a donné lieu.

A titre d'exemple, nous exposons les détails complets des deux premières expériences, nous contentant pour les autres d'en donner le résumé.

Observation Première. — Salle Fouquet, 30. Service de M. Grasset. M. Bosc, suppléant.

Raymond Bousquet, 34 ans. Entré le 14 août 1898. Pèse 66 kilos.

Sans antécédents héréditaires ou personnels notables.

Vient de Baillargues, pays fiévreux.

Paludisme aigu datant du 9 août, avec accès à type tierce, francs et violents, de 24 heures de durée.

Ces accès cèdent au sulfate de quinine. Le malade sort guéri le 21 août.

Le 15-16 août, quatrième et dernier accès. Durée, 24 heures (4 h. m. à 4 h. m.). Température maximum, 40°.

Expérience Première

A: Urines préparoxystiques	Quantité : 250 cc.	Couleur armagnac très foncé.
recueillies dans les 8 h.	Densité : 1027.	Urée : 25 gr. 2 par litre.
qui ont précédé l'accès.	Réaction : acide.	Ni sucre, ni albumine.
(14-15 août 8 h. s. à 4 h. m.).	Unité toxique : 30 cc. 8 par k.	

Ces urines sont injectées à un lapin de 1620 grammes, qui présente, avant l'expérience, un pouls à 160, une respiration à 51, une température de 39°9, une pupille large.

A 15 cc. — Pouls à 240. Respiration à 52.

A 20 cc. — Respiration plus difficile, fréquente, saccadée.

A 25 cc. — Contraction pupillaire (pupille 2 mm.). Cœur plus énergique et ralenti. Miction claire. Température, 39°4.

A 30 cc. — Resp. = 51. Inspiration saccadée ; expiration difficile. Cœur ralenti et plus irrégulier. Pupilles presque punctiformes.

A 40 cc. — Mouvements convulsifs. Respiration extrêmement ralentie, avec tirage. Le cœur devient très accéléré. Après une pause,

la respiration reprend. Défécation. Température, 38°8. Résolution.

A 45 cc. — Attaque tétanique courte. Respiration très difficile et très ralentie. Cœur fréquent, irrégulier. Respiration = 30 avec des pauses. Résolution complète. Le cœur se ralentit de plus en plus, avec des pauses de plusieurs secondes et, à certains moments, une vitesse plus considérable. Le pouls varie entre 90 et 110 par minute.

A 50 cc. — Respiration = 34. Inspiration profonde. Expiration très brusque. Tirage. Cœur plus irrégulier et ralenti avec des périodes de rapidité très grande. Crise convulsive avec opisthōnos et dilatation pupillaire brusque au maximum. Arrêt brusque de la respiration et du cœur. Cependant, au bout de 10 secondes environ, on note encore quelques mouvements respiratoires, puis tout s'arrête. Mort.

Autopsie immédiate. — Le cœur bat encore sous l'influence d'une excitation. Il est arrêté en diastole et les ventricules sont gorgés de sang. Il y a un peu de liquide dans le péritoine. Les poumons sont légèrement congestionnés. Congestion vive du côté du rein. La vessie est vide.

N.-B. — L'injection totale a été faite en 25 minutes, c'est-à-dire à la vitesse de 2 cc. par minute. La mort est survenue avec 50 cc., ce qui fait 30 cc. 8 par kilo. Nous avons donc :

Urotoxie : 30 cc. 8. Coefficient uro-toxique (théorique) : 0,368

Expérience II

B. — Urines paroxys-
tiques de 24 heures
(durée de l'accès).
Pas de quinine.

Q. : 700 cc.

D. : 1023.

R. : alcaline (odeur
ammoniacale).

Urée, 19,2 par litre.

Couleur cognac foncé (moins
foncées que les urines A).
Ni sucre ni albumine.

Unité toxique : 18 cc. par kil.

Ces urines sont injectées à un lapin de 3350 gr., qui présente, avant l'expérience, un pouls à 180, une respiration à 150, une température de 40 degrés.

A 20 cc. — Forte contraction pupillaire. Quelques secousses convulsives. Tremblements. Respiration plus saccadée. Température, 40°. Miction claire. Convulsions cloniques. Léger nystagmus. Hypéres-thésie marquée. Réflexes très exagérés. Au moindre attouchement on provoque une trépidation épileptoïde.

A 25 cc. — Petites secousses. Attaque tétanique extrêmement intense, avec trépidation épileptoïde de longue durée. Après l'attaque, secousses convulsives persistantes, avec léger opisthotonos se répétant fréquemment.

A 30 cc. — Respiration rare et très difficile. Cœur très ralenti. Nouvelle attaque. Enraidissement très intense, suivi de convulsions cloniques. 4^{me} attaque. Convulsions. 5^{me} attaque.

A 40 cc. — Sixième attaque tonique plus intense, suivie d'une attaque clonique également énergique et longue. Les pupilles, dilatées pendant l'attaque, se rétrécissent ensuite. Après l'attaque, résolution complète.

A 50 cc. — Attaque intense, avec cris.

A 60 cc. — Dernière crise. Mort avec arrêt brusque de la respiration et du cœur.

Autopsie immédiate. — Cœur dilaté, gorgé de sang, battant encore. Poumons légèrement congestionnés, avec taches ecchymotiques sous-pleurales. Les reins ont leur substance corticale vivement congestionnée. La vessie contient un peu d'urine.

N.-B. — L'injection totale a été faite en 15 minutes, c'est-à-dire à la vitesse de 4 cc. à la minute. La mort du lapin est déterminée par 60 cc., ce qui fait une toxicité de 18 cc. par kil. Nous avons donc :

Urotoxie : 18 cc. Coefficient urotoxique (réel) : 0,590

En résumé, dans cette première observation, au cours d'un accès survenant dans une période où le malade n'a pas encore absorbé de quinine, nous avons :

Pour les urines A préparoxystiques, urotoxie : 30 cc. 8 ; coefficient urot. : 0,368.

Pour les urines B paroxystiques urotoxie : 18 cc. coefficient urot. : 0,590.

Les urines C postparoxystiques n'ont pu être expérimentées.

Observation II. — Salle Combal, 6. Service de M. Carrieu. M. Bosc, suppléant.

Dupont (Jules) 35 ans, instituteur. Entré le 15 août 1898. Pèse 65 kilos.

Antécédents héréditaires. — A perdu 14 frères ou sœurs, dont 12 bacillaires et 2 cancéreux.

Antécédents personnels. — Diphtérie à 7 ans (1874); scarlatine à 12 ans (1879); ictère à 19 ans (1886); fièvre typhoïde à 21 ans (1888).

En 1887, après un séjour de trois ans en Cochinchine, il y prit les fièvres, et pendant six mois eut des accès quotidiens francs. Rentré en France, les accès ont persisté, mais se sont espacés, revenant régulièrement tous les 3, 4 mois, pour durer une quinzaine de jours, en affectant le type tierce.

Actuellement le malade est venu à l'hôpital pour une nouvelle série d'accès à type tierce, dont le premier remonte au 7 août. Chaque accès dure environ 12 à 15 heures avec une intensité variable.

Le foie est gros, la rate normale, le myocarde est atteint (dédoublément diastolique, arythmie).

A partir du 17 août, le malade prend du sulfate de quinine et les accès sont dès lors enrayés.

A partir du 23 août, on combat une légère asystolie par du sulfate de spartéine et des diurétiques, puis, le malade étant très anémié, on le soumet au quinquina arsenié et à l'hydrothérapie. Le 3 septembre, il quitte l'hôpital avec un état général assez bon, bien que le cœur soit encore arythmique.

Les 16-17 août, cinquième accès de la série. Accès violent avec température maxima de 40°7. Il dure 12 heures, de 9 heures du soir à 9 heures du matin. Le malade n'a pas encore pris de quinine.

Expérience III

A. — Urines préparoxystiques	Q. : 500 cc.	Urée : 26 gr. 2 par litre.
recueillies le 16 août, durant	D. : 1016.	Couleur foncée (rhum).
les 12 heures qui ont précédé	R. : Acide.	Ni sucre ni albumine.
l'accès V.	Unité toxique : 80 cc. par K.	

Injection intraveineuse le 17 août, à un lapin de 2,240 grammes. Urines diurétiques et convulsivantes légèrement myotiques. Trou-

bles de la respiration et du cœur. A l'autopsie : Congestion des viscères. Urine dans la vessie.

N.-B. — La mort du lapin survient avec 180 cc. injectés en 39 minutes, soit une vitesse de 4 cc. par minute et une toxicité de 80 cc par K. Nous avons donc :

Urotoxie : 80 cc. Coefficient urot. (réel), 0,230.

Expérience IV

B. Urines paroxystiques recueillies durant les 12 h. de l'accès.

Q. : 700 cc.	Urée, 17,9 par litre.
D. : 1011.	Couleur foncée (rhum).
R. : acide.	Ni sucre, ni albumine.

Unité toxique : plus de 150 cc. par k.

Injection intraveineuse, le 17 août, à un lapin de 2,000 gr. Urines diurétiques peu convulsivantes, faiblement myotiques ; en un mot, très hypotoxiques.

N. B. — Le lapin reçoit 300 cc. sans mourir en 75 minutes, ce qui représente une vitesse de 4 cc. par minute et une toxicité de plus de 150 cc. par k. Nous avons donc :

Urotoxie : plus de 150 cc. Coeff. urotox. (réel) = 0,123.

C. Urines postparoxystiques recueillies dans les 12 h. qui ont suivi l'accès. N'ont pu être expériment., ayant été jetées par un infirmier.

L'analyse avait donné :

Quantité, 1450.	Urée : 21,9 par litre.
Densité, 1011.	Ni sucre, ni albumine.
Réaction, acide.	

Le 19 août, nouvel accès (le sixième de la série) de six heures de durée, survenant dans une période où le malade a déjà absorbé 2 gr. de quinine. L'accès débute à 2 h. matin et finit à 8 h. Temp. 39°6.

Expérience V

A' Urines préparoxystiques recueillies les 18 et 19 août durant les 12 heures qui ont précédé l'accès VI.

Q. : 400 cc.	Urée, 30,4 par litre.
R. : acide.	Couleur foncée.
D. : 1018.	Ni sucre, ni albumine.

Unité toxique : 53 cc. 5 par k.

Injection intraveineuse, le 19 août, à un lapin de 2240 gr. Urines diurétiques d'abord. Troubles légers de la respiration et du cœur.

Puis, vers la fin, crise tétanique intense. Myosis complet. Mort par arrêt de la respiration et du cœur. A l'autopsie, congestion des viscères. Vessie pleine.

N.-B. — Le lapin meurt avec 120 cc. injectés en 40 minutes, ce qui représente une vitesse d'injection de 3 cc. par minute et une toxicité de 53 cc. 5 par k. Nous avons donc :

Urotoxie : 53 cc. 5. Coeff. urotox. (théorique) : 0,230.

Expérience VI

B' Urines paroxystiques recueillies le 19 août, durant les 6 heures qu'a duré l'accès VI. Le malade a absorbé pendant l'accès 0,50 de quinine.

Q. : 350.	Urée, 32,6 par litre.
R. : Acide.	Coul. foncée (cognac foncé).
D. : 1018.	

Unité toxique : 40 cc. 7 par k.

Injection intraveineuse, le 19 août, à un lapin de 2,700 grammes. Urines myotiques, très convulsivantes. Troubles de la respiration et du cœur. Aucune miction. A l'autopsie : Viscères non congestionnés. Vessie vide.

N.-B. — Le lapin meurt avec 110 cc. injectés en 27 minutes, soit une vitesse d'injection de 4 cc. par minute et une toxicité de 40 cc. 7 par K. Nous avons donc :

Urotoxie : 40 cc. 7. Coefficient urotox. (théorique) : 0,529

Expérience VII

C. — Urines postparoxystiques recueillies le 19 août, pendant les 12 heures qui ont suivi l'accès VI.

Q. : 650 cc.	Urée : 27 gr. 25 par litre.
R. : Acide.	Couleur moyennement foncée (cognac).
D. : 1,013.	

Unité toxique : 57 cc. par K.

Injection intraveineuse, le 20 août, à un lapin de 2,400 grammes. Urines myotiques et convulsivantes. En dehors des crises, somnolence. Troubles de la respiration et du cœur. A l'autopsie : Reins congestionnés, un peu de liquide rosé dans le péritoine. Peu d'urine dans la vessie.

N.-B. — Le lapin meurt avec 120 cc. injectés en 60 minutes, soit une vitesse de 2 cc. par minute et une toxicité de 57 cc. par k. Nous avons donc :

Urotoxie : 57 cc. Coefficient urotox. (théorique) : 0,350.

En résumé, dans cette seconde observation, nous avons :
1° Au cours d'un accès survenant dans une période où le malade n'a pas absorbé de quinine :

Pour les urines A (préparox.), une urotoxie égale à 80 cc. et un coefficient urot. égal à 0,230.

Pour les urines B (parox.), une urotoxie égale à plus de 150 cc. et un coefficient urot. égal à moins de 0,123.

Pour les urines C (postparox.), n'ont pu être expérimentées.

2° Au cours d'un accès survenant dans une période où le malade a absorbé de la quinine :

Pour les urines A' (préparox.), une urotoxie égale à 53 cc. 5 et un coefficient urot. égal à 0,230.

Pour les urines B' (parox.), une urotoxie égale à 40 cc. 7 et un coefficient urot. égal à 0,529.

Pour les urines C' (postparox.), une urotoxie égale à 57 cc. et un coefficient urot. égal à 0,350

Observation III. — Salle Fouquet, 10. Service de M. Grasset. M. Bosc, suppléant.

Lagier Vidal, 22 ans, boulanger. Entré le 30 août 1898, en plein accès palustre. Pèse 56 kilos. Sans antécédents notables.

Paludisme aigu contracté en Camargue, le 14 août.

Accès d'abord subintrants, puis quotidiens, variant, comme durée, de 4 à 6 heures.

Anémie. Rate volumineuse. Cœur dilaté, étalé, avec un myocarde fortement atteint. Hypertrophie ganglionnaire générale.

Le 17 septembre, après administration de sulfate de quinine, les accès ne se sont plus renouvelés. Lagier quitte le service en bonne santé.

Le 1^{er} septembre, accès violent mais court durant 5 heures, de 3 à 8 heures du matin, avec température maxima de 40°6. Le malade n'a pas encore pris de quinine.

Expérience VIII

A. Urines préparoxystiques recueillies pendant les 12 h. qui ont précédé l'accès, c'est-à-dire le 31 octobre, de 3 h. à 3 h. matin.

Q. : 800 cc.

R. : Acide

D. : 1015

U. : 18 gr. 4 p.l.

Chlorures : 9 gr. 1 par litre.

Couleur : Jaune orangé (orangeade).

Ni sucre ni albumine.

Unité toxique : 246 cc. 9 par K.

Injection intraveineuse, le 1^{er} septembre, à un lapin de 1,940 grammes. Urines légèrement convulsivantes, diarrhéiques, comateuses. Troubles de la respiration et du cœur. Myosis à 30 cc. A l'autopsie : Congestion des viscères. Liquide rosé dans le péritoine. Vessie vide. Réplétion du système veineux.

N.-B. — Le lapin meurt à 470 cc. injectés en 2 heures et quart, soit une vitesse de 4 cc. par minute et une toxicité de 246 cc. 9 par k. Nous avons donc :

Urotoxie : 246 cc. 9. Coefficient urotox. (réel), 0,134.

Expérience IX

B. — Urines paroxystiques recueillies pendant les 5 h. qu'a duré l'accès, c'est-à-dire le 1^{er} septembre, de 3 h. à 8 h. matin.

Q. : 400 cc.

R. : Acide.

D. : 1,015.

U. : 16 gr. 2 p.l.

Chlorures : 10 gr. 5 par litre.

Couleur : Jaune orangé (orangeade).

Ni sucre ni albumine.

Unité toxique : 83 cc. par K.

Injection intraveineuse, le 2 septembre, à un lapin de 1,720 grammes. Urines rapidement toxiques. Mort en 10 minutes, avec 80 cc., c'est-à-dire avec 46 cc. par K, ce qui représente une vitesse de 8 cc. par K.

N.-B. — La vitesse d'injection étant considérée comme trop élevée eu égard à la vitesse moyenne observée dans le cours des expériences précédentes, l'expérience IX est refaite, séance tenante.

Expérience IX bis

Injection des urines B à un lapin de 1,950 grammes. Urines myotiques, diurétiques, comateuses. Troubles de la respiration et du cœur.

N.B. — Le lapin reçoit en 90 minutes 230 cc., soit une vitesse de 2 cc. environ par minute et une toxicité de 120 cc. par k. La moyenne des deux expériences donne une vitesse de 5 cc. par minute et une toxicité de 83 cc. par k. Nous avons donc pour les urines B :

Urotoxie : 83 cc. Coeff. urotox. (réel) : 0,392.

Expérience X

C. Urines postparoxystiques recueillies durant les 12 h. qui ont suivi l'accès, c'est- à-dire de 8 h. m. à 8 h. s.	Q. : 650 cc. R. : acide. D : 1007. Urée, 12,4 par lit.	Chlorures, 1 gr. 8 par litre. Couleur, jaune orangé. Ni sucre, ni albumine.
---	---	---

Unité toxique : 146 cc. 8 par k.

Injection intraveineuse, le 2 septembre, à un lapin de 1770 gr. Urines lentement toxiques, plutôt comateuses. Crise tétanique finale. A l'autopsie, congestion des viscères. Liquide rosé dans les cavités pleurale et péritonéale.

N.B. — Le lapin meurt à 265 cc., injectés en 50 minutes, soit une vitesse de 5 cc. par minute et une toxicité de 146 cc. 8 par k. Nous avons donc pour les urines C :

Urotoxie : 146 cc. 8. Coeff. urotox. (réel) : 0,228.

Dès le 2 septembre, le malade absorbe du sulfate de quinine et les accès sont enrayés. Des urines ayant été recueillies en prévision d'un nouvel accès qui ne s'est pas produit, nous les avons expérimentées.

Expérience XI

U' Urines recueillies les 2-3 septembre de 8 h. m. à 8 h. m. durant une période de 24 h. pend. laquelle le malade a pris 2 gr. de quin.	Q. : 1750 cc. R. : acide. D. : 1013. U. : 17,9 par litre.	Chlorures : 6 gr. 7 par litre. Couleur, jaune orangé. Ni sucre, ni albumine.
---	--	--

Unité toxique : 82 cc. 5 par k.

Injection intraveineuse, le 3 septembre, à un lapin de 2180 gr. Myosis. Hypothermie. Dyspnée intense. Attaque clonique puis tétanique finale. A l'autopsie, viscères congestionnés. Sang dans le péritoine.

N.-B. — Le lapin meurt à 180 cc. injectés en 38 minutes, soit une vitesse de 5 cc. par minute et une toxicité de 82 cc. par k. Nous avons donc pour les urines U :

Urotoxie : 82 cc. 5 par K. Coeff. urotox. (réel) 0,371.

Expérience XII

U C. — Urines de convalescence recueillies les 13-14 septembre de 8 h. matin à 8 h. matin, émises pendant 24 heures.

Q : 2.400 (polyurie).
D : 1.010.
R. : acide.
Urée : 8,12 gr. litre.

Chlorures : 12 gr. 5 par litre.
Couleur : urines claires, légèrement ambrées.
Ni sucre, ni albumine.

Unité toxique : 64 cc 7 par k. (normale).

Injection intraveineuse, le 14 septembre, à un lapin de 1930 gr. Urines légèrement myotiques, plutôt comateuses. Troubles de la respiration et du cœur. Attaque convulsive finale.

N.-B. — Le lapin meurt avec 125 cc. injectés en 40 minutes, soit une vitesse de 3 cc. par minute et une toxicité de 64 cc. 7 par k. Nous avons donc pour les urines de convalescence :

Urotoxie : 64 cc. 7 (normale). Coefficient urotox. (réel) : 0,660.

En résumé, dans cette troisième observation, nous pouvons présenter les résultats des expériences auxquelles elle a donné lieu, de la façon suivante :

	Urines	Urotoxie	Coeff. urot.
Au cours d'un accès (pas de quinine)	A	246 cc. 9	0,134
	B	83 cc.	0,392
	C	146 cc. 8	0,228
Dans une période d'apyrexie (avec quinine)	U	82 cc. 5	0,371
Au moment de la convalescence	CV	64 cc. 7	0,660

Observation IV. — Salle Fouquet, 27, service de M. Grasset. M. Bosc, suppléant.

Eustache (Léon), homme de peine, 25 ans. Entré le 13 septembre 1898, en plein accès de fièvre palustre. Alcoolique. Pèse 60 kilos. Vient des bords de l'étang de Thau.

Poussée aiguë, datant du 12 septembre, au cours d'un paludisme chronique dont les premières atteintes se manifestèrent en Algérie, en 1889.

Accès d'abord quotidiens, puis intermittents. Accès très violents avec, une fois, excitation et délire furieux (le malade s'est jeté par une fenêtre). Température jusqu'à 40°5.

Rate volumineuse. Foie un peu douloureux. Cœur instable. Poumons hyperhémisés.

Les accès ne sont jugulés que le 22 septembre, après de nombreuses injections de bromhydrate de quinine.

Les 13-14 septembre, accès violent durant 24 heures (10 h. m. à 10 h. m.) avec température maxima de 40°5.

Expérience XIII

A. — Urines paroxystiques	Q. : 550.	Chlorures, 3 gr. 5 par litre.
(partie des.....) recueil-	R. : acide.	Couleur foncée (rhum).
lies dans le cours de 18 h.,	D. : 1025.	Ni sucre, ni albumine.
les 13-14 septembre.	Urée, 35,8 p. litre.	

Unité toxique : 24 cc. 5 par k.

Injection intraveineuse, le 14 septembre, à un lapin de 2040 gr. Urines fortement toxiques, convulsivantes. A l'autopsie, légère congestion du péritoine. Vive congestion des reins. Vessie vide.

N.-B. — Le lapin meurt à 50 cc. injectés en 12 minutes, soit une vitesse de 4 cc. par minute et une toxicité de 24 cc. 5 par k. Nous avons donc, pour les urines A :

Urotoxie : 24 cc. 5.

Coefficient urotox. (réel) 0,750

Expérience XIV

C V. — Urines de convales-	Q. : 1300.	Chlorures, 11 gr. par litre.
cence recueillies les 5-6 sep-	R. : acide.	Couleur jaune orangé.
tembre, de 8 h. m. à 8 h.	D. : 1012.	Ni sucre, ni albumine.
m., durant 24 heures.	Urée, 10,5 p. litre.	

Unité toxique : 63 cc. 3 par k. (normale).

Injection intraveineuse, le 6 octobre, à un lapin de 2250 gr.

Urines normalement toxiques. A l'autopsie, congestion des reins, peu d'urine dans la vessie.

N.-B. — Le lapin meurt à 140 cc. injectés en 28 minutes, soit une vitesse d'injection de 5 cc. par minute et une toxicité de 63 cc. 3 par k. Nous avons donc, pour les urines de convalescence :

Urotoxie : 63 cc. 3 (normale). Coeff. urot. (réel) : 0,333.

En résumé, pour cette quatrième observation, nous avons :

Pour les urines A, paroxystiques (pas de quinine), urotoxie : 24 cc. 5. Coefficient urot. : 0,750.

Pour les urines CV, de convalescence. Urotoxie : 63 cc. 3. Coefficient urot. : 0,333.

Observation V. — Salle Fouquet, 21. Service de M. Grasset. M. Bosc, suppléant.

Michel Sanguinède, marin, 56 ans. Entré le 5 août 1898. Vient de Bordeaux et de Cette, retour de Panama, où il a séjourné cinq mois. Dès son débarquement à Panama, il avait contracté les fièvres paludéennes et avait eu tous les jours des accès, avec de temps à autre de l'hémoglobinurie, des selles vertes et muqueuses et des vomissements. Rentré en France, les accès ont persisté.

Actuellement le malade, en pleine cachexie paludéenne, présente de la mélanémie et des accès pernicioeux.

Il succombe dans la nuit des 7-8 août, en plein accès, avec une température maxima de 40°4.

Autopsie le 10 août.

Le *foie* déborde de deux travers de doigts les fausses côtes. Il est hypertrophié et fortement pigmenté. Poids : 2 kilos.

La *rate*, mélanémique, présente une teinte noire résinée. Volumineuse, elle déborde de trois travers de doigt les fausses côtes et s'avance vers l'ombilic. Elle est molle, mais sa capsule est adhérente. Poids : 1070 grammes.

Le *système ganglionnaire* est hypertrophié et pigmenté.

Les *poumons* sont congestionnés et œdématisés avec de la sclérose périvasculaire.

Le *cœur* est flasque et fortement dilaté, grasseux et dégénéré, surtout à la pointe.

Le *cerveau* est œdématisé. Il présente un vieux foyer de ramollissement au lobe occipital droit et de nombreux points thrombosés disséminés. Poids : 1,220 grammes.

Les *reins* sont un peu augmentés de volume et durs à la coupe. La capsule est légèrement adhérente. La substance corticale est diminuée de volume, légèrement granuleuse, jaunâtre, d'apparence lardacée par larges placards.

Expérience XV

A l'autopsie, on recueille dans la vessie même du sujet environ 280 cc. d'urine, urine paroxystique, puisque le malade est mort en plein accès. *Urine hypotoxique.*

Injection intraveineuse, le 10 août, à un lapin de 1,780 grammes. Urines hypotoxiques, *hyperthermisantes*. A 50 cc., le lapin, qui avait une température initiale de 37°, accuse une température de 38°, qui retombe ensuite à 37° à 125 cc.

N.-B. — Le lapin reçoit 200 cc. sans mort immédiate. La mort survient seulement le lendemain, ce qui fait supposer qu'on n'était pas très loin du maximum toxique.

L'injection totale a été faite en 55 minutes, ce qui fait une vitesse d'environ 4 cc. par minute. La toxicité de ces urines était donc de plus de 112 cc. par k.

TABLEAU RÉCAPITULATIF		EXPÉRIENCES N ^{OS} D'ORDRE	VITESSE D'INJECTION PAR MINUTE	TOXICITÉ PAR KILOG. (UROTOXIE)	COEFFICIENT UROTOXIQUE
Observation Première.					
Pas de quinine	Avant l'accès	I	2 ^{cc}	30^{cc}8	0,368
	Pendant l'accès (Temp. max., 40°7).	II	4	18	0,590
	Après l'accès			?	?
Observation II.					
Avant quinine.	Avant l'accès	III	4	80	0,230
	Pendant l'accès (Temp. max., 40°7).	IV	4	150 et +	0,123
	Après l'accès			?	?
Après quinine.	Avant l'accès	V	3	53,5	0,230
	Pendant l'accès Temp. max., 39°9).	VI	4	40,7	0,529
	Après l'accès	VII	2	57	0,359
Observation III.					
Avant quinine.	Avant l'accès	VIII	4	246,9	0,134
	Pendant l'accès (Temp. max., 40°6).	IX	5	83	0,392
	Après l'accès	X	5	146,8	0,228
Après quinine.	Période d'apyrexie	XI	5	82,5	0,371
Urines de convalescence		XII	3	64,7	0,660
Observation IV.					
Urines d'accès (Temp. max., 40°5)		XIII		24,5	0,750
Urines de convalescence		XIV		63,3	0,333
Observation V.					
Urines d'un accès pernicieux ayant entraîné la mort d'un paludéen cachectique (Temp., 40°4)		XV	4	plus de 112 ^{cc} 3 p ^r k.	

Etude synthétique

Dans nos résultats nous exprimons surtout la valeur toxique de l'urine injectée par le chiffre de l'urotoxie. Cependant, bien que n'ayant pas une valeur absolue, nous avons chaque fois, sans en tenir grand compte, donné les chiffres du coefficient urotoxique. Celui-ci est réel lorsque nous connaissons le volume exact des urines des 24 heures dont fait partie la portion expérimentée, mais il est théorique lorsque nous calculons ce volume d'après la quantité d'urine émise dans une partie du jour.

Cette donnée du coefficient urotoxique, utile, peut-être, quand il s'agit de savoir ce qu'élimine de poisons par heure et par kilo de son poids un sujet restant longtemps dans les mêmes conditions, est superflue, quand il s'agit simplement, comme dans la question qui nous occupe, de savoir si un sujet, dans une circonstance donnée, émet une urine plus toxique et qu'il faut pour cela comparer entre elles jusqu'à deux et trois portions d'une urine de 24 heures.

Si donc on examine comparativement la valeur de l'urotoxie dans nos différentes expériences, ce qui apparaît le plus clairement tout d'abord, c'est que cette valeur est essentiellement variable d'une expérience à l'autre.

Pour une même série d'expériences, on constate des variations manifestes de la toxicité urinaire avant l'accès paludéen, pendant sa durée et après lui. Dans aucune de ces phases cette toxicité ne reste identique à elle-même et les modifications constatées ne peuvent s'expliquer ni par les différences légères, qui se sont forcément produites dans les conditions des diverses expériences, ni par l'influence de facteurs quelconques sur les malades qui nous ont fourni les urines.

Pendant l'accès et après lui l'urine présente presque tou-

jours une toxicité supérieure à celle qui est émise avant l'accès et la toxicité la plus forte appartient à l'urine paroxystique.

Comparée à la normale, tandis que, en général, la toxicité de l'urine préparoxystique lui est égale ou inférieure, celle de l'urine paroxystique lui est, au contraire, fortement supérieure.

Six fois (Exp. II, IV, VI, IX, XIII, XV) nous avons injecté de l'urine correspondant à un accès et quatre fois nous avons constaté cette hypertoxicité relative ou absolue. Dans deux cas, au contraire (Exp. IV et XV), nous avons constaté une hypotoxicité manifeste, puisque 150 cc. d'urine dans le premier cas, 112 dans le second, n'auraient pas tué un lapin pesant un kilogramme. Pourtant, au cours de ces deux expériences, rien d'anormal ne s'était passé et nous n'avions pas poussé l'injection trop lentement, puisque la vitesse avait été de 4 cc. par minute. Nous avons cherché dans les observations correspondantes (Obs. II et V) l'explication de cette hypotoxicité et nous croyons devoir l'attribuer à des lésions hépatiques et rénales, probables, de par les antécédents pathologiques, dans l'observation II, constatées à l'autopsie dans l'observation V.

Dans l'observation II, il s'agit d'un paludéen chronique ayant eu dans sa jeunesse une diphtérie, une scarlatine, un ictère et une fièvre typhoïde et présentant un gros foie. L'accès correspondant aux urines incriminées est très violent, dure 24 heures et offre une température maxima de 40°7.

Dans l'observation V, il s'agit d'un paludéen cachectique et mélanémique qui meurt en plein accès pernicieux avec une température maxima de 40°4 et dont le foie et les reins offrent des lésions non douteuses, anatomiquement constatées.

Il est donc permis de penser que, dans ces deux cas, les organes éliminateurs fonctionnant mal, les substances toxi-

ques n'ont pu être éliminées et se sont accumulées dans l'organisme produisant ainsi, chez l'un des accidents plus violents, chez l'autre un accès pernicieux mortel.

Un autre fait qui se dégage de nos recherches expérimentales, c'est l'influence de la quinine sur l'élimination des toxines. Dans les deux cas (Obs. II et IV) où nous expérimentons comparativement des urines avant et après absorption de quinine, la toxicité se montre bien plus élevée après qu'avant. Il semble donc que ce médicament agisse activement et qu'il soit même capable de provoquer une élimination de produits toxiques malgré des lésions rénales, puisque dans la même observation II, l'urine d'accès (Exp. IV) étant hypotoxique avant ingestion de quinine (urotoxie, plus de 150 cc.) présente, après absorption de 2 grammes de quinine, une toxicité plus que doublée (Exp. VI : urotoxie, 40,7).

Une dernière constatation enfin, confirmant pleinement les modifications imprimées par le paludisme à la toxicité urinaire, c'est le retour à la normale de cette toxicité au moment de la convalescence.

Dans les deux cas (Obs. III et IV. Exp. XI et XIX), en effet, où il nous a été permis d'injecter les urines de convalescence, celles-ci ont été toxiques, soit à 64 cc., soit à 63 cc. 3.

Quant aux caractères toxiques des urines paludéennes, ils se sont montrés à peu près les mêmes que ceux habituellement observés : myosis, hypothermie, troubles respiratoires et cardiaques, etc. Cependant, les urines préparoxystiques déterminaient volontiers de la polyurie et de la diarrhée, à cause sans doute de l'augmentation de l'urée, tandis que les urines d'accès produisaient généralement une intoxication plus aiguë avec mouvements convulsifs répétés.

Conclusions

I. — L'accès paludéen s'accompagne d'une production anormale de principes toxiques dont la majeure partie s'élimine à ce moment par les urines, et le reste dans les quelques heures qui suivent l'accès.

II. — Des urines d'accès hypotoxiques paraissent témoigner d'un mauvais état des organes excréteurs foie et reins ne permettant pas l'élimination des produits toxiques.

III. — La quinine favorise cette élimination.

IV. — Nos expériences ne nous permettent pas de nous prononcer sur la nature des principes qui rendent, dans le paludisme, les urines d'accès hypertoxiques, ni surtout de les attribuer à une sécrétion des hématozoaires de Laveran.

LA TOXICITÉ URINAIRE DANS LE PALUDISME

D'APRÈS LES AUTEURS

Discutant la pathogénie de la fièvre palustre dans un mémoire publié dans les *Archives de médecine expérimentale* (janvier 1890), LAVERAN se demandait si une substance pyréto-gène n'était pas sécrétée par l'hématozoaire et indiquait qu'il y avait lieu d'examiner l'urine des paludiques après les accès et de rechercher si elle a des propriétés toxiques particulières, en prenant pour modèle les travaux récents de Bouchard sur la toxicité urinaire normale.

BOINET justement venait de publier (*Gaz. hebd. des Sc. Méd. de Montpellier*, 1889) le détail de deux expériences faites dans le but de déterminer le degré de toxicité des urines dans une forme spéciale de l'infection malarienne : la pneumonie palustre.

Dans la première expérience, 30 cc. de l'urine de vieillard atteint de cette maladie suffisaient pour déterminer la mort du lapin injecté. Dans la seconde, les urines d'un malade pris de fièvre intermittente pneumonique étaient toxiques à la dose de 30 cc. par kilo.

L'année suivante, M. le professeur-agrégé BROUSSE communiquait à la Société de Médecine et de Chirurgie pratiques de Montpellier les résultats de recherches expérimentales entreprises, pendant l'été de 1889, sur cette question. Profitant d'une époque de l'année où les paludéens sont en grand nom-

bre dans les services hospitaliers, M. Brousse s'était proposé de rechercher :

1° Les modifications imprimées à la toxicité urinaire par les accès de fièvre paludéenne ;

2° Les rapports entre la toxicité urinaire de la période d'accès et la toxicité urinaire à la période de convalescence consécutive à leur cessation.

Il avait pris comme terme de comparaison les données établies par Bouchard sur la toxicité urinaire normale.

Dans tous les cas, l'urine d'accès donna une hypertoxicité marquée, et, comme exemple, Brousse cite un cas de fièvre tierce où l'accès avait duré 24 heures et dont les urines, *recueillies après l'accès*, donnent une toxicité de 17 cc. 5 par k., c'est-à-dire une toxicité plus que doublée. Les effets physiologiques de l'injection intraveineuse furent les mêmes que d'habitude, mais il y eut toujours des convulsions.

La comparaison entre la toxicité de l'urine paroxystique et celle de convalescence avait été faite pour un cas, qui, quoique unique, avait, aux yeux de Brousse, une grande valeur. Il s'agissait d'un adulte atteint d'accès très violents à type quotidien. Les urines furent toxiques à la dose de 16 cc. par k. Cinq jours après la cessation des accès, les urines recueillies étaient injectées à un lapin de 2,001 gr. L'animal reçut 460 cc. en 1 h. 1/4, sans succomber immédiatement avec seulement un léger myosis, de la dyspnée et quelques convulsions. De ces faits, M. Brousse en conclut que :

1° L'urine d'accès a une toxicité supérieure à la normale et est toujours convulsivante ;

2° L'urine de convalescence a une toxicité inférieure à celle d'accès et même à la normale.

ROQUE ET LEMOINE, reprenant la question et se livrant à des recherches analogues, en publient les résultats dans la *Revue de Médecine* (1890). Ces auteurs confirment les recherches de

Brousse, mais tirent des conclusions nouvelles et plus générales, quoique leur étude ne s'appuie seulement que sur trois cas. Nous allons, d'ailleurs, en donner le résumé.

Dans une première partie de leurs expériences, Roque et Lemoine se proposent de chercher quel est le degré de toxicité de l'urine avant et pendant un accès paludéen, afin de voir si la cessation de l'accès ne coïncide pas avec une élimination de produits toxiques sécrétés pendant sa durée. Dans ce but, ils soumettent à leur observation *un* paludéen à type tierce, dont les accès éclatent régulièrement, mais avec une intensité variable. Le malade est soumis à un régime uniforme et ne prend aucun médicament. A chaque accès, ils recueillent d'abord les urines émises durant les 12 heures qui précèdent l'heure présumée où il doit éclater; ensuite les urines émises dans les quelques heures qui le suivent et en étudient la toxicité, suivant la méthode de Bouchard. Ils évaluent cette toxicité au moyen du coefficient urotoxique. Les accès correspondant aux urines étudiées sont au nombre de cinq, et on peut représenter les résultats auxquels sont arrivés Roque et Lemoine de la façon suivante :

Accès I	}	Après	0,752
(accès franc)		(double du coefficient normal)	
Accès II	}	Avant	0,200
(accès avorté)		Après	0,262
Accès III	}	Avant	0,200
(avorté, mais plus fort que le précédent)		Après	0,542
Accès IV	}	Avant	0,130
(franc et prolongé)		Après	0,684

Ces résultats sont obtenus avant tout traitement. A ce moment, on donne 1 gr. 50 de sulfate de quinine; on trouve alors pour l'accès suivant, qui fut le dernier :

Accès V (très violent)	{	Avant.	0,274
		Après.	1,276
		(élimination énorme de toxines)	

L'hypertoxie des urines, après cet accès, atteint son maximum dans les 6 heures qui suivent la défervescence, mais persiste encore pendant 24 heures. C'est seulement le lendemain que, la décharge urinaire terminée, le coefficient urotoxique reprend son taux normal 0,274.

Commentant l'influence du sulfate de quinine, Roque et Lemoine font remarquer que si on compare la toxicité des urines à la suite des accès avant administration de quinine, et après elle, on voit que l'absorption de 1 gr. 50 de quinine agit en provoquant une décharge de toxines beaucoup plus considérable et que la toxicité a presque doublé. Pour eux donc la quinine est un médicament éliminateur de premier ordre, favorisant le rejet des toxines, et, dans le dernier cas, l'élimination est si complète, que les accès ne se renouvellent plus.

De cette étude, Roque et Lemoine tirent les conclusions suivantes :

1° Avant un accès, les urines ont leur toxicité normale ou même une toxicité plus faible ; après l'accès, elles sont hypertoxiques ;

2° Chaque accès paludéen s'accompagne d'une production énorme de produits toxiques ;

3° La fin de l'accès se juge par l'élimination de ces produits toxiques par les urines sous forme de décharges urinaires durant 12, 18 à 24 heures, en s'atténuant graduellement ;

4° L'étude des accès traités par la quinine montre, en outre, que ce médicament agit en favorisant et en augmentant l'élimination des toxines après l'accès.

D'après ces conclusions on peut prévoir, selon les mêmes auteurs, l'importance du bon fonctionnement du rein sur la marche des accès. Pour qu'un accès prenne réellement fin,

il faut qu'après lui l'élimination de produits toxiques puisse se faire. Si l'état du rein est mauvais, le sang restera surchargé de poisons. Vienne alors un nouvel accès, les toxines s'accumulent dans le sang, et on a fatalement des effets doubles de ceux qui devraient être produits ordinairement, c'est-à-dire que l'accès sera hypertoxique, pernicieux, en dehors de toute infection nouvelle surajoutée.

Ces faits, théoriquement prévus par Roque et Lemoine, auraient été vérifiés dans deux cas très intéressants dont ils rapportent l'histoire, et c'est là la seconde partie de leur étude.

De tous ces faits, ces auteurs concluent :

1° Les agents du paludisme fabriquent dans le sang une grande quantité de produits toxiques ;

2° Ces produits s'éliminent pour la plus grande partie par les urines ; cette élimination présente son maximum d'intensité immédiatement après l'accès ;

3° Le sulfate de quinine agit en favorisant et en augmentant cette élimination ;

4° La gravité de l'accès et certaines formes pernicieuses sont en rapport inverse de la quantité de toxines éliminées et semblent par conséquent être sous la dépendance d'altération du rein et du foie ;

5° La disparition des accès est probablement en rapport avec la quantité de produits toxiques éliminés, en ce sens qu'une décharge urotoxique plus intense que les précédentes semble précéder la fin de la maladie.

En 1891, LAVERAN fait à son tour des recherches sur la toxicité des urines émises à la suite d'un accès de fièvre intermittente. Il ne constate pas l'hypertoxicité signalée par BROUSSE, ROQUE et LEMOINE. « Je me garderai toutefois, fait-il judicieusement observer, d'en rien conclure. Avant de se prononcer sur le degré de la toxicité urinaire chez les malades

atteints de fièvre palustre, il faudra recueillir un grand nombre de faits ».

En 1892, PENSUTI, en Italie, sous l'inspiration du professeur BACCELLI, entreprend également une étude sur les propriétés toxiques des urines chez les malariques. Il indique sa technique et ses résultats au V^{me} Congrès italien de Médecine interne (Rome 1892). Les expériences sont faites sur des lapins, sacrifiés au nombre de 76 et concernant les urines d'individus sains ou présentant des formes diverses de paludisme. L'urine conservée fraîche et filtrée est injectée au moyen d'une canule de Pravaz, grâce à un appareil à écoulement continu, sans interruption jusqu'à la mort de l'animal. Sept malariciens sont étudiés et suivis un certain temps. Les chiffres qui permettent de construire une courbe graphique représentent le coefficient urotoxique de Bouchard, mais ce chiffre est basé sur la quantité d'urine émise dans une heure seulement. Quant à la vitesse d'injection, elle paraît avoir été très variable, car PENSUTI déclare que les expériences faites avec les urines des sujets sains ne lui ont pas permis d'établir une toxicité moyenne, telle que l'avait déterminée BOUCHARD : il fallait pour tuer 1 kilo de lapin, tantôt 15, tantôt 120 cc. d'urine normale.

Quoi qu'il en soit, voici les conclusions principales de son travail :

1° La toxicité de l'urine des malariciens est très différente suivant les individus, la gravité et la durée de la maladie. Les coefficients urotoxiques les plus élevés furent trouvés dans les formes légères et les plus bas dans les formes graves tendant à la subcontinuité ;

2° Cette toxicité augmente progressivement depuis le début de l'affection jusqu'à la fin ;

3° En général elle est plus grande pendant l'apyrexie que pendant l'accès qui précède ;

4° Par moments, cette toxicité peut augmenter rapidement sans cause appréciable, en dehors de toute aggravation de la maladie, comme si quelques facteurs ignorés venaient s'interposer entre la formation et l'élimination des principes toxiques de la malaria.

Enfin, en 1894, PENSUTI, revenant sur cette question avec BOTTAZZI (*Lo sperimentale*, 1894) confirme en général les résultats précédemment trouvés. Mais, discutant la nature des produits toxiques constatés dans les urines malariennes, ces deux auteurs font remarquer qu'il n'est pas nécessaire d'invoquer, comme ROQUE et LEMOINE, une toxine spéciale et qu'il suffit de noter que les sels de potasse, l'acide phosphorique, les pigments et les peptones, qu'ils ont trouvés en plus grande quantité dans ces urines et qui proviennent sans doute de la destruction progressive du sang et des tissus, peuvent expliquer l'augmentation progressive de la toxicité de ces mêmes urines.

Tels sont, sommairement analysés, les travaux entrepris par les différents expérimentateurs sur la toxicité urinaire dans le paludisme. Nous n'avons pas eu l'intention d'en faire une revue critique ; nous avons simplement voulu rappeler leurs résultats pour les rapprocher des nôtres. Auparavant constatons, qu'à part LAVERAN, qui avoue d'ailleurs ses recherches trop insuffisantes, tous les expérimentateurs s'accordent pour dire que les urines d'accès sont généralement hypertoxiques. PENSUTI paraît apporter des conclusions contradictoires, mais c'en est là qu'une apparence, car si, pour lui, les urines fébriles sont hypotoxiques et les urines de la période d'apyrexie *qui suit l'accès* hypertoxiques, c'est qu'il y a chez lui un vice dans la séparation et la dénomination des urines récoltées. Si la vessie de ses malades, en effet, n'a pas été vidée avant l'accès, les urines sécrétées durant le paroxysme fébrile se sont mêlées à celles que contenait déjà le réservoir urinaire et ont par là

subi une dilution qui aura diminué leur toxicité, tandis que les urines d'apyrexie émises de suite après l'accès, restant chargées de principes toxiques et pour ainsi dire concentrées, se sont montrées plus toxiques que les précédentes.

C'est précisément pour éviter cette cause d'erreur que nous nous sommes efforcé dans nos recherches personnelles de vider la vessie d'un paludéen observé avant un accès, afin de n'opérer ensuite que sur l'urine sécrétée et émise pendant l'accès même, puis sur l'urine sécrétée et émise après l'accès, dans des périodes de temps équivalentes.

BOINET et BROUSSE se sont contentés d'expérimenter l'urine fébrile recueillie immédiatement après l'accès, et pour un seul cas BROUSSE a expérimenté comparativement l'urine de convalescence.

ROQUE et LEMOINE, eux, divisent les urines en deux groupes : celles d'avant et celles d'après l'accès. Tous ces auteurs n'ont pas indiqué d'une façon précise leur technique opératoire et surtout leur vitesse d'injection, de sorte que nous n'en pouvons rien dire. A part donc la méthode avec laquelle les urines ont été recueillies et séparées, nos recherches concordent dans certains de leurs détails avec celles des auteurs ; il en est de même de nos résultats. Avec Boinet, Brousse, Roque et Lemoine, nous trouvons les urines paroxystiques hypertoxiques ; avec Roque et Lemoine, les urines préparoxystiques normales ou hypotoxiques ; avec Brousse, Roque et Lemoine les urines de convalescence normales. Mais c'est surtout avec les recherches de Roque et Lemoine que les nôtres coïncident le mieux, aussi bien en ce qui concerne la toxicité urinaire qu'en ce qui concerne l'influence des lésions hépatiques et rénales ou l'influence de la quinine.

En résumé, de l'ensemble des recherches expérimentales

entreprises pour déterminer la toxicité urinaire dans le paludisme, il résulte que l'accès paludéen détermine une élévation incontestable de cette toxicité, qui, avant le paroxysme fébrile, est tantôt normale, tantôt inférieure à la normale. La défervescence achevée, cette toxicité se maintient encore forte pendant quelques heures, puis reprend son taux normal. Il y a donc, au moment de l'accès, élaboration anormale de principes toxiques dont l'élimination se fait pendant cet accès et se poursuit en décroissant graduellement dans les quelques heures qui suivent. Mais il n'en est pas toujours ainsi et il semble que chez les sujets atteints de lésions hépatiques et rénales cette élimination soit empêchée. Ce fait déterminerait des accidents plus graves que d'habitude, souvent conjurés grâce à l'action éliminatrice de la quinine.

Sans doute les recherches entreprises isolément sont à elles seules insuffisantes pour permettre de tirer des conclusions aussi importantes ; mais toutes réunies, elles donnent aux faits une base plus solide. C'est pourquoi nous espérons que nos propres expériences n'auront pas été superflues.

Constater l'hypertoxicité des urines, au moment de l'accès paludéen, ne résout pourtant pas la question de savoir quelle est la nature des principes toxiques éliminés. Sont-ce des toxines sécrétées par les agents du paludisme, comme le veulent Roque et Lemoine, ou bien sont-ce simplement des produits provenant de la destruction des éléments normaux du sang et des tissus au moment de l'accès paludéen, comme le prétendent Pensuti et Bottazzi ? Nous nous abstenons de porter un jugement sur cette question : de nouvelles et minutieuses recherches, de délicates analyses, portant non seulement sur l'urine, mais encore sur d'autres liquides organiques, sont nécessaires pour la trancher.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- 1889 BOINET. — Recherches sur le degré de toxicité de l'urine des malades atteints de pneumonie palustre. (*Gaz. hebd. des Sc. méd. de Montpellier*, page 146.)
- 1890 LAVERAN. — Des hématozoaires du paludisme (*Mémoire in Arch. de méd. Exp.* janvier, page 21.)
- 1890 BROUSSE. — Recherches expérimentales sur la toxicité urinaire dans les fièvres intermittentes. C. R. à la Soc. de Méd. et Chir. pratiques de Montp., 14 mai (*Gaz. des Sc. méd. de Montpellier*, page 329.)
- 1890 ROQUE et LEMOINE. — Recherches sur la toxicité urinaire dans l'impaludisme (*Revue de méd.*, novembre, page 926.)
- 1891 LAVERAN. — Du paludisme et de son hématozoaire (pp. 169-172.)
- 1892 BACCELLI et PENSUTI. — Sulla tossicità dell'urina dei Malarici C. R. du V^{me} Congrès de méd. italienne.)
- 1894 BOTTAZZI et PENSUTI. — Sulla tossicità dell'urina dei malarici. (*Lo Sperimentale, parte biol.*, p. 232.)
-

Vu ET PERMIS D'IMPRIMER

Montpellier, le 12 janvier 1899.

Le Recteur :

ANT. BENOIST.

Vu

Montpellier, le 12 janvier 1899.

Le Doyen :

L. VIALLETON

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION	7
II. DE LA TOXICITÉ URINAIRE NORMALE.	12
III. DE LA TOXICITÉ URINAIRE DANS CINQ CAS DE PALU- DISME (XV Expériences).	15
Technique opératoire	15
Plan de recherches.	16
Etude analytique. — Expériences.	17
Étude synthétique.	32
Conclusions.	35
IV. DE LA TOXICITÉ URINAIRE DANS LE PALUDISME, D'APRÈS LES AUTEURS	36
